



TITLE:

ストレス潰瘍に対する迷走神経切離術およびファモチジン投与の予防機序について : Transmucosal Potential Difference および蛍光組織化学的ヒスタミン染色による検討

AUTHOR(S):

吉永, 栄一

---

CITATION:

吉永, 栄一. ストレス潰瘍に対する迷走神経切離術およびファモチジン投与の予防機序について : Transmucosal Potential Difference および蛍光組織化学的ヒスタミン染色による検討. 日本外科宝函 1986, 55(4): 545-560

ISSUE DATE:

1986-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208635>

RIGHT:

ストレス潰瘍に対する迷走神経切離術および  
ファモチジン投与の予防機序について  
—Transmucosal Potential Difference および  
蛍光組織化学的ヒスタミン染色による検討—

山口大学医学部外科学教室第2講座（指導：石上浩一教授）

吉 永 栄 一

〔原稿受付：昭和61年4月4日〕

Mechanism of Prevention against Stress Ulcer by Vagotomy  
and Famotidine: Viewed from Transmucosal Potential  
Difference and Histamine Stain by a Fluorescence  
Histochemical Method

EIICHI YOSHINAGA

The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine  
(Director: Prof. Dr. KOICHI ISHIGAMI)

Preventional effect against stress ulcer by vagotomy and injection of famotidine was examined in this study, using water immersed and restrained rats. Each mechanism of prevention against stress ulcer was studied by measuring transmucosal potential difference (PD) and staining histamine of the gastric wall using a fluorescence histochemical method.

1) PD immediately decreased after ligation of the main four gastric vessels.

It was suggested that PD was closely related with the gastric mucosal blood flow.

2) Truncal vagotomy, ligation of the left gastric vessels, and injection of famotidine suppressed stress ulcer formation.

3) The vagotomized group and left gastric vessels ligated group showed higher pH value of the gastric juice and lower PD value compared with the control group after the stress procedures.

From these results it was considered that vagotomy and ligation of the left gastric vessels impaired the defensive factors and more severely impaired the offensive factors.

Key words: Stress ulcer, Vagotomy, Famotidine, Potential difference, Histamine.

索引語：ストレス潰瘍，迷走神経切離術，ファモチジン，PD，ヒスタミン。

Present address: The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, 1144 Kogushi, Ube 755, Japan.

It was suggested that both procedures prevented stress ulcer formation for this reason.

4) Famotidine injected group showed higher pH value of the gastric juice and higher PD value compared with the control group after stress procedures.

It was considered that famotidine weakened the offensive factors and prevented the injury of defensive factors in the stress procedures. For this reason, famotidine seemed to prevent stress ulcer formation.

5) In the oxyntic gland area, the number of mast cells near the mucosal surface which emitted fluorescence of histamine was increased after water immersion and restraint stress. Injection of the famotidine showed no change in the fluorescence of the mast cells. The number of fluorescent mast cells in the vagotomized group was decreased compared with the control group. After stress procedures, no significant change was observed in the number of fluorescent mast cells in the vagotomized group.

Judging from these findings, it was considered that both histamine-containing cells and vagus nerve were concerned in the mechanism of stress ulcer formation.

## は じ め に

重篤な内科疾患, 外傷, 熱傷, 脳血管障害などの中枢神経系疾患, 心身の過労, 精神的ストレスなどのストレス侵襲下の患者にみられる上部消化管の急性潰瘍をストレス潰瘍という。重症例のストレス潰瘍では, しばしば致命的な消化管出血が認められる。

急性ストレス潰瘍の予防および治療法として迷走神経切離術 (以下迷切術) は有効とされている。また種々の抗潰瘍剤が, 急性ストレス潰瘍の予防および治療上有効であることが実験的あるいは臨床的に検討されている。

近年抗潰瘍剤として強力な胃酸分泌抑制作用をもつ  $H_2$  受容体拮抗剤が登場し, 急性ストレス潰瘍に対して予防および治療上有効であることが, 実験的あるいは臨床的に立証されている。この実験では, 迷切術および新しい  $H_2$  受容体拮抗剤であるファモチジンの急性ストレス潰瘍発生に対する予防効果をラットの水浸拘束ストレスモデルを用いて検討した。また両者のストレス潰瘍予防機序を解明するために, Transmucosal potential difference (以下 PD) の測定および蛍光組織化学的に胃壁のヒスタミン染色を行って, 検討した。

## 実験材料及び方法

体重 200~250 g の Wister 系雄性ラットを24時間の絶食後(水分可), 一連の本実験に用いた。ストレス潰瘍モデルとして水浸拘束を行った。すなわちラットを

特製の金網製ゲージに入れて,  $23^{\circ}\text{C}$  に調節した恒温槽内の水中に胸骨剣状突起まで浸し, 水浸拘束ストレスを負荷した。

### 1. PD の測定

Nembutal 50 mg/kg 腹腔内投与による麻酔後開腹し, PD 電極を経口的に胃内に挿入し, 電極先端を前胃および腺胃の境界より約 1 cm 幽門側の胃底腺領域大彎側において測定した。不関電極は, 右下腹部の皮膚を切除し, 腹筋内に生理食塩水で膨疹をつくり, これに設置した。

PD 電極は Unique Medical 社製の直径 1.8 mm の Ag-AgCl 電極を用い, その先端に 3 M KCl・3% 寒天を浸した脱脂綿を装着した。また不関電極は, 直径 18 mm の円盤状 Ag-AgCl 電極を用い, 3%寒天含有生理食塩水を浸した脱脂綿を装着して使用した。なお測定前に 0 調節を行い, 測定終了後 5 mv 以上の誤差がある場合には検討より除外している。PD 電極および不関電極は pH メータ (日立-堀場 F-7 AD 形) に接続した。pH メータをさらに記録計 (Unicorder U-228 Unique Medical 社製) に接続して PD を記録した。

### 2. 胃液の pH の測定

pH 試験紙 (TOYO, ROSHI CO., LTD., TOYO TEST PAPERS) によって判定した。

### 3. 潰瘍係数の測定

PD および pH の測定後, 摘出した胃に中性ホルマリン液を 5 ml 注入し10分間放置後, 胃大彎側を切開して潰瘍の長軸の長さ (mm) を測定しその総和を潰瘍

係数とした。

#### 実験1. PD 測定の再現性および麻酔の影響

ラット4匹を用い、Nembutal 麻酔後、PD を15分毎に測定した。

#### 実験2. 迷切術、左胃動静脈結紮術および四胃血管結紮術による PD の変動

ラット12匹を用い、Nembutal 麻酔後、幹迷切術＋幽門形成術(Heineke-Mikulicz 法)(3匹)、左胃動静脈結紮術(3匹)、胃の四主要血管(すなわち左胃動静脈、右胃大網動静脈、右胃動静脈、短胃動静脈)結紮術を施行した。同時に各群とも術前に15分間隔で2度PDを測定し、術後5分および以後術後15分ごとにPDを測定した。

#### 実験3. 迷切術および左胃動静脈結紮術によるストレス潰瘍の予防効果と PD および pH の変動

ラット60匹を用い、これをまず単開腹群、幹迷切＋幽門形成群、左胃動静脈結紮群の3群にわけ、さらにその3群を急性期、術後2週間目および水浸拘束ストレス負荷の有無によって分類し、12群とした。各群は5匹ずつとなった。ラットをNembutal 麻酔後、各群のPDおよび胃液のpHを測定した。水浸拘束時間は18時間とし、水浸拘束ストレスを負荷した群において潰瘍係数を測定した。急性期の水浸前の迷切群および左胃動静脈結紮群におけるPDおよびpHは、術後約30分に測定した。急性期の各群に対する水浸拘束ストレスは、ラットがNembutal 麻酔より覚醒した後負荷した。

#### 実験4. ファモチジン投与による PD の変動

ラット5匹を用い、Nembutal 麻酔後15分間隔で2度PDを測定したのち、ファモチジン5mg/kgを大腿静脈より静注し、その後15分毎にPDを測定した。

#### 実験5. ファモチジン投与によるストレス潰瘍の予防効果ならびに PD および pH への影響

ラット30匹を用い、ファモチジン1.5mg/kgを腹腔内投与したファモチジン投与群と生理食塩水1.5ml/kgを腹腔内に投与した対照群に分けた。各群を1時間、3時間および6時間水浸拘束後 Nembutal 麻酔し、PD、pH および潰瘍係数を測定した。

#### 実験6. 胃壁ヒスタミンの蛍光組織化学的染色による検討

Ehinger<sup>29)</sup>、Håkanson<sup>30)</sup>、毛利ら<sup>30)</sup>の報告した方法に準じて行った。すなわち切除標本は液体窒素により冷却したIsopentane内に投入し、すみやかに凍結した。この標本を凍結乾燥機(TOKYO RIKAKIKAI CO.,

LTD. EYELA FREEZE DRYER FD-5)によって、-50°Cで5～7日間凍結乾燥した。その後この組織片を60°Cで1～2時間真空ポンプを使用して減圧しながらパラフィン浸透を行った。この組織を4～7μmの厚みで薄切し、卵白アルブミンを塗布伸展してある無蛍光ガラスに組織を伸展した。切片に数滴のXyleneを滴下し、ろ紙で乾燥させて脱パラフィンを行った。約50mgのo-phthalaldehyde(以下OPT)を入れてある約1000mlの金属容器を前もって10分間100°Cで加熱しておいた。切片をこの容器に入れ約90秒OPTのガスに暴露した。切片を容器より取り出したのち、ただちに沸騰水に約10秒かざし、化学反応のために水分を与えたのち、約80°Cに5分加温したのち、冷却した。Xyleneに約5分間浸したのち、エンテランを用いて封入した。観察はV励起(主波長405nm)を用い、530nmの吸収フィルターを用いた。Fuji color 400を用いて写真撮影を行った。対照群、水浸拘束ストレスを3時間負荷した群、ファモチジン10mg/kgを腹腔内に投与したのち約2時間経過した群、ファモチジン1.5mg/kgを腹腔内に投与したのち水浸拘束ストレスを3時間負荷した群、幹迷切術＋幽門形成術施行後2週間経過した群、幹迷切術＋幽門形成術施行後2週間目に水浸拘束ストレスを3時間負荷した群について、各群5匹ずつをNembutal 麻酔後、腺胃より組織切片を採取してヒスタミン染色を行った。

実験結果の数値は平均値および標準誤差で表した。実験データの統計処理にはStudent's t-testを用いた。

## 実 験 結 果

#### 実験1. PD 測定の再現性および麻酔の影響

実験1の結果を図1に示す。

PDは135分の間に平均値で最高36mvから最低32mvの間を変動したが、時間による有意な変化は認めなかった。

#### 実験2. 迷切術、左胃動静脈結紮術および四胃血管結紮術による PD の変動

実験2の結果を図2に示す。

幹迷切術＋幽門形成術施行後にはPDに統計学的に有意な変化はみられなかった。左胃動静脈結紮術により術前のPD $29.8 \pm 2.5$ mvが術後より徐々に低下し、術後90分で $23.0 \pm 2.5$ mvとなった。しかし術前後でPDの統計学的有意差はみられなかった。胃の主要四血管結紮術施行後には急激にPDは低下した。

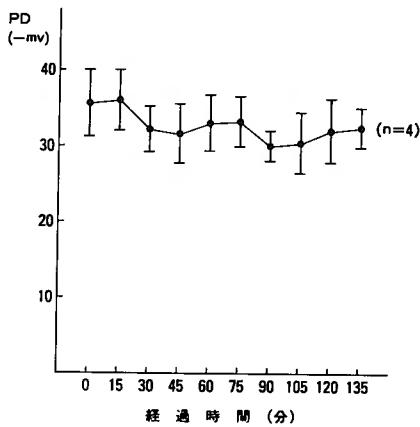


図1. PD 測定の再現性および麻酔の影響

すなわち術前の PD  $33.3 \pm 2.5$  mv が術後 5 分で  $10.7 \pm 2.5$  mv となり、以後も低値のままであった。胃の主要四血管結紮術後には PD は有意に ( $p < 0.01$ ) 低値となった。

実験3. 迷切術および左胃動静脈結紮術によるストレス潰瘍の予防効果と PD および pH の変動

1) 各群における潰瘍係数

各群における潰瘍係数を図3に示す。18時間の水浸拘束後、急性期の各群における潰瘍係数は、単開腹群で  $33.0 \pm 7.9$  mm, 幹迷切群で  $1.0 \pm 1.0$  mm, 左胃動静

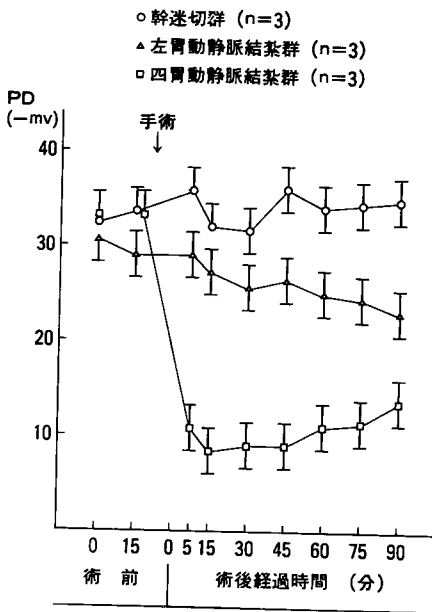


図2. 各術式施行による PD の変動

脈結紮群で  $4.8 \pm 2.6$  mm であった。急性期において、幹迷切群と左胃動静脈結紮群における潰瘍係数は、単開腹群にくらべて有意に (いずれも  $p < 0.01$ ) 低値を示した。術後 2 週の各群における潰瘍係数は、単開腹群で  $20.7 \pm 4.8$  mm, 幹迷切群で  $2.1 \pm 1.4$  mm, 左胃動静脈結紮群で  $11.9 \pm 2.5$  mm であった。慢性期において、幹迷切群の潰瘍係数は、単開腹群にくらべて有意に ( $p < 0.01$ ), 低値を示した。慢性期の左胃動静脈結紮群の潰瘍係数は、単開腹群より低値である傾向を示した ( $p < 0.10$ )。急性期と慢性期 (術後 2 週) の違いによる各群の潰瘍係数の間に有意の差はみられなかった。術後 2 週の単開腹群, 幹迷切群および左胃動静脈結紮群の水浸拘束後の胃の内肉像の 1 例を図4に示す。

2) 各群における水浸拘束前後の PD の変動

各群における水浸拘束前後の PD の変動を図5に示す。

A) 水浸拘束負荷の有無による PD の変動

18時間水浸拘束後にはいずれの群でも有意に ( $p < 0.01$ ) PD は低下した。すなわち急性期の単開腹群における PD は水浸前の  $34.2 \pm 1.6$  mv から水浸拘束後には  $14.0 \pm 1.8$  mv に低下した。以下同様に慢性期 (術後 2 週) 単開腹群では  $30.4 \pm 2.4$  mv から  $15.2 \pm 0.9$  mv へ、急性期の迷切群では  $34.8 \pm 1.3$  mv から  $18.4 \pm 2.8$  mv へ、慢性期の迷切術では  $27.0 \pm 2.8$  mv から  $8.0 \pm 1.2$  mv へ、急性期の左胃動静脈結紮群では  $23.2 \pm 1.2$  mv から  $6.4 \pm 1.5$  mv へ、慢性期の左胃動静脈結紮群では  $22.6 \pm 3.9$  mv から  $12.6 \pm 1.9$  mv

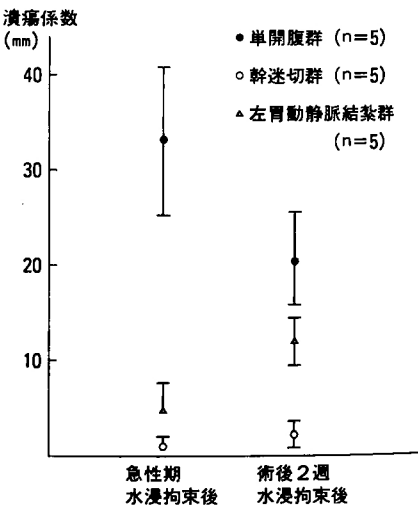


図3. 各術式施行の潰瘍係数に及ぼす影響

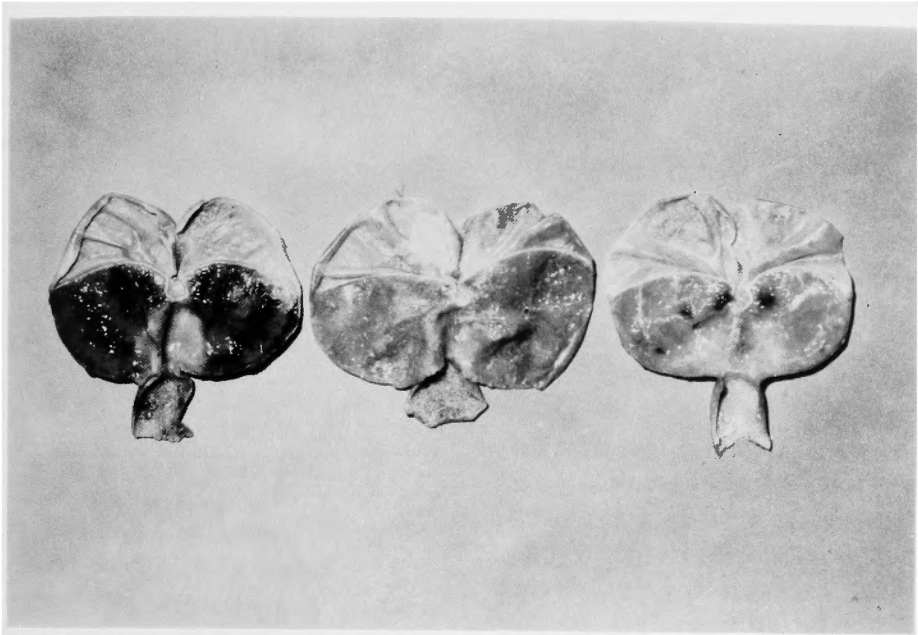


図4. 術後2週の単開腹群、幹迷切群および左胃動静脈結紮群における水浸拘束後のストレス潰瘍肉眼像  
単開腹群（左）に比べて幹迷切群（中央）および左胃動静脈結紮群（右）では潰瘍発生が抑制されている。

へ、それぞれ低下した。

#### B) 術式の違いによる PD の変動

急性期水浸拘束前、急性期水浸拘束後および慢性期水浸拘束前の単開腹群と幹迷切群の PD 値の間に有

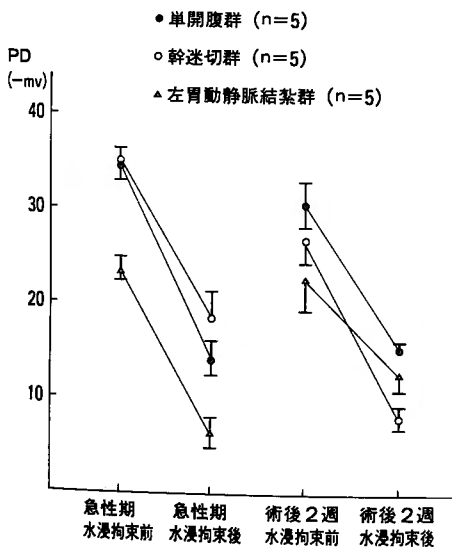


図5. 各群における水浸拘束前後の PD の変動

意差はなかった。慢性期幹迷切群の水浸拘束後の PD 値  $8.0 \pm 1.2$  mV は慢性期単開腹群の水浸拘束後の PD 値  $15.2 \pm 0.9$  mV に比べて有意に ( $p < 0.05$ ) 低値を示した。

急性期水浸前の左胃動静脈結紮群の PD 値  $23.2 \pm 1.2$  mV は急性期水浸前の単開腹群の PD 値  $34.2 \pm 1.6$  mV に比べて有意に ( $p < 0.01$ ) 低値を示した。慢性期の左胃動静脈結紮群の PD 値  $22.6 \pm 3.9$  mV は慢性期の単開腹群の PD 値  $30.4 \pm 2.4$  mV に比べて有意に ( $p < 0.05$ ) 低値を示した。急性期水浸拘束後の左胃動静脈結紮群の PD 値  $6.4 \pm 1.5$  mV は急性期水浸拘束後の単開腹群の PD 値  $14.0 \pm 1.8$  mV に比べて有意に ( $p < 0.05$ ) 低値を示した。

#### C) 各群における急性期および慢性期の時期の違いによる PD の変動

単開腹群および左胃動静脈結紮群においては、水浸拘束ストレスの有無にかかわらず、急性期および慢性期の時期の違いによる PD の有意差はみられなかった。慢性期水浸拘束前の幹迷切群の PD 値  $27.0 \pm 2.8$  mV は急性期水浸拘束前の幹迷切群の PD 値  $34.8 \pm 1.3$  mV に比べて有意に ( $p < 0.05$ ) 低値を示した。また慢性期水浸拘束後の幹迷切群の PD 値  $8.0 \pm 1.2$  mV

も急性期水浸拘束後の幹迷切群の PD 値  $18.4 \pm 2.8$  mv に比べて有意に ( $p < 0.01$ ) 低値を示した。

3) 各群の水浸拘束前後の胃液 pH の変動

各群の水浸拘束前後の胃液 pH の変動を図 6 に示す。各群において、急性期および慢性期（術後 2 週）の違いによる pH の有意差はみられなかった。各群とも水浸拘束後 pH が上昇した。すなわち急性期単開腹群の pH  $2.07 \pm 0.50$  が水浸拘束後には pH  $3.68 \pm 0.59$  へ、以下同様に慢性期単開腹群の pH  $3.42 \pm 0.59$  が pH  $3.80 \pm 0.54$  に、急性期幹迷切群の pH  $4.90 \pm 0.54$  が pH  $6.02 \pm 0.54$  に、慢性期幹迷切群の pH  $4.77 \pm 0.44$  が pH  $5.93 \pm 0.76$  に、急性期左胃動静脈結紮群の pH  $3.08 \pm 0.59$  が pH  $4.92 \pm 0.54$  に、慢性期左胃動静脈結紮群の pH  $3.47 \pm 0.50$  が pH  $4.27 \pm 0.54$  にそれぞれ上昇した。単開腹群、幹迷切群および左胃動静脈結紮群においてはいずれも水浸拘束後有意に ( $p < 0.05$ ) pH が上昇した。水浸拘束前後にかかわらず幹迷切群の pH は単開腹群の pH に比べて有意に ( $p < 0.01$ ) 高値を示した。左胃動静脈結紮群の pH は同時期の単開腹群の pH より高値を示したが、統計学的有意差はみられなかった。

実験 4. ファモチジン投与による PD の変動

ファモチジン 5 mg/kg 静注後の PD の変動を図 7 に示す。ファモチジン投与前後で PD に有意な変化を認めなかった。

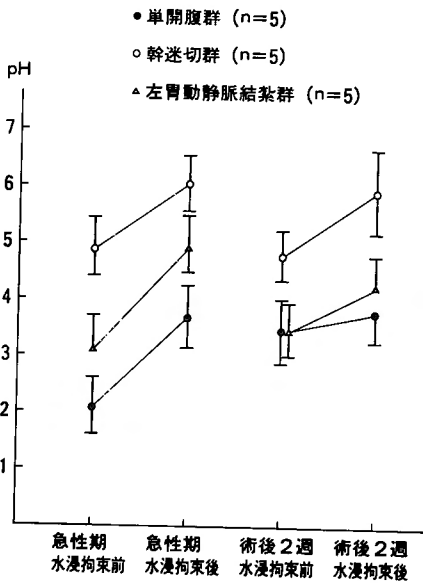


図6. 各群の水浸拘束前後の胃液 pH の変動

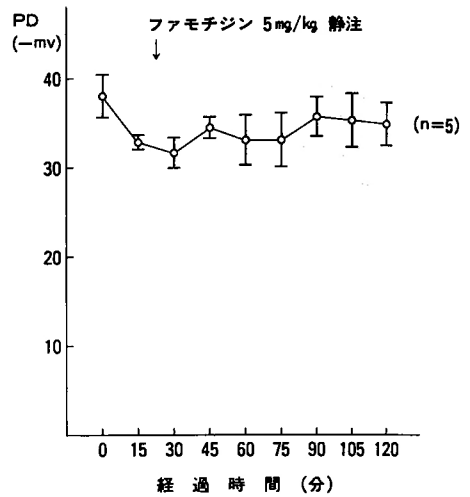


図7. ファモチジン投与による PD の変動

実験 5. ファモチジン投与によるストレス潰瘍の予防効果ならびに PD および pH への影響

1) 潰瘍係数への影響

潰瘍係数に対するファモチジン投与の影響を図 8 に示す。対照群では水浸拘束時間の経過とともに潰瘍係数が上昇し、水浸拘束 6 時間の潰瘍係数は  $35.2 \pm 9.7$  mm に達した。ファモチジン投与群においては潰瘍係数は低値を持続し、水浸拘束 6 時間の潰瘍係数は  $2.7 \pm 0.6$  mm であり、対照群に比べて有意に ( $p < 0.01$ )

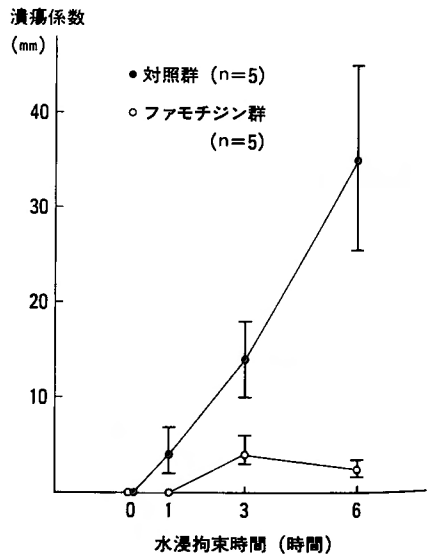


図8. ファモチジン投与の潰瘍係数に及ぼす影響

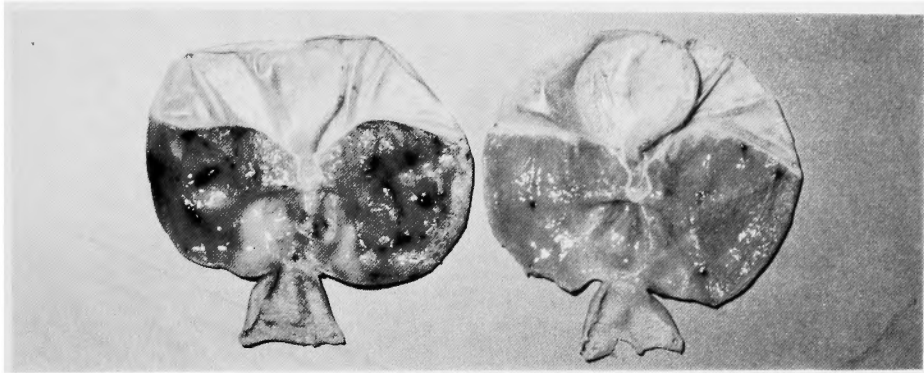


図9. ファモチジン投与群および対照群における水浸拘束後のストレス潰瘍肉眼像  
ファモチジン投与群（右）は対照群（左）に比べてストレス潰瘍の発生が抑制されている。

低値を示した。ファモチジン投与群と対照群の水浸拘束6時間後の1例の肉眼像を図9に示す。

## 2) PD への影響

水浸拘束ラットの PD に対するファモチジン投与の影響を図10に示す。対照群の PD 値は水浸前、水浸拘束1時間、同3時間、同6時間の順に、それぞれ  $34.2 \pm 1.6$  mv,  $34.6 \pm 1.9$  mv,  $26.0 \pm 2.2$  mv,  $21.6 \pm 2.4$  mv であった。対照群では水浸拘束後経時的にPDは低下した。対照群の水浸拘束3時間および6時間のPD値は水浸前にくらべて有意に（順に  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ）低下した。ファモチジン投与群も水浸拘束前のPD値  $34.2 \pm 1.6$  mv から水浸拘束1時間、3時間、

6時間の PD 値が順に  $36.2 \pm 3.0$  mv,  $33.4 \pm 2.3$  mv,  $25.6 \pm 3.3$  mv となり、水浸拘束後経時的に PD 値が低下する傾向を示した。

ファモチジン投与群でも水浸拘束6時間で水浸前にくらべて有意に ( $p < 0.05$ ) PD が低下した。水浸拘束後ファモチジン投与群の PD は対照群にくらべて常に高値であった。水浸拘束3時間でファモチジン投与群のPDは対照群にくらべて有意に ( $p < 0.05$ ) 高値を示した。

## 3) 胃液の pH への影響

胃液の pH に対するファモチジン投与の影響を図11に示す。対照群における胃液の pH は水浸拘束前、水

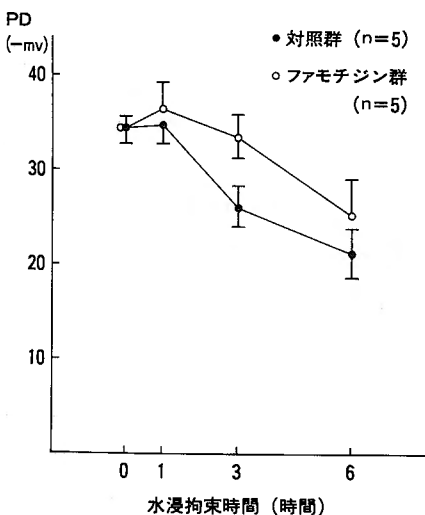


図10. ファモチジン投与の水浸拘束ラットの PD に及ぼす影響

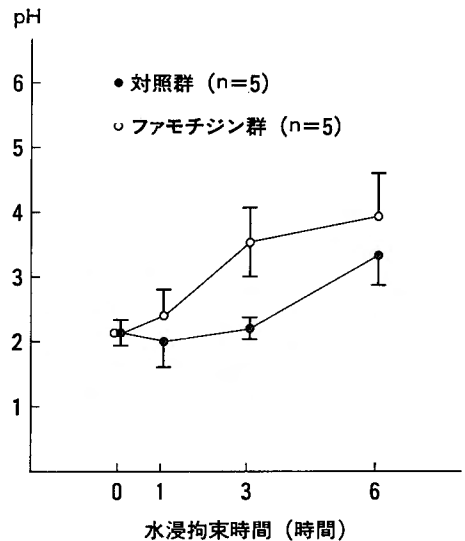


図11. ファモチジン投与の水浸拘束ラットの胃液 pH に対する影響



浸拘束1時間, 同3時間, 同6時間の順に $2.07 \pm 0.17$ ,  $2.00 \pm 0.42$ ,  $2.24 \pm 0.18$ ,  $3.36 \pm 0.50$ であった. 对照群の胃液のpHは水浸拘束後経時的に上昇した. 对照群の水浸拘束6時間の胃液のpHは水浸前のpHに比べて有意に( $p < 0.05$ )高値を示した. ファモチジン投与群における胃液のpHは水浸拘束前, 水浸拘束1時間, 同3時間, 同6時間の順に $2.07 \pm 0.17$ ,  $2.40 \pm 0.42$ ,  $3.52 \pm 0.58$ ,  $3.92 \pm 0.62$ であった. ファモチジン投与群における胃液のpHも水浸拘束時間の経過とともに上昇した. ファモチジン投与群の水浸拘束3時間および6時間の胃液のpHは水浸拘束前のpHに比べて有意に(それぞれ $p < 0.01$ )高値を示した. 水浸拘束後のファモチジン投与群における胃液のpHは对照群にくらべ常に高値を示した. ファモチジン投与群における水浸拘束3時間の胃液のpHは对照群に比べて有意に( $p < 0.05$ )高値を示した.

実験6. 胃壁ヒスタミンの蛍光組織化学的染色による検討

#### A) 对照ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色

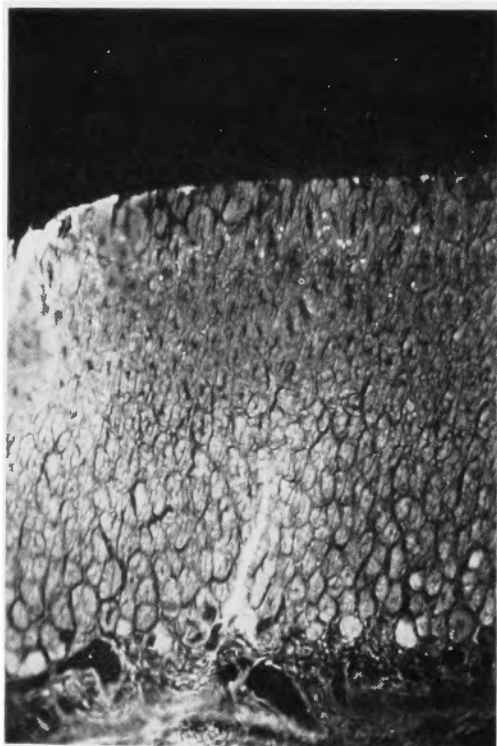


図12. 对照ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色 (×100)  
粘膜表層にヒスタミン含有細胞を認める.

粘膜表層にヒスタミン含有細胞を認めた(図12). 強拡大で観察してみると, ヒスタミン含有細胞はOPTで黄色蛍光を発する円形もしくは楕円形の細胞であった. Håkanson らのいう粘膜深層部の Enterochromaffin-like cell は染色されなかった.

#### B) 3時間水浸拘束ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色

水浸前にくらべ粘膜表面近傍の黄色蛍光を発するヒスタミン含有細胞の数が増加していた(図13). 潰瘍部ではヒスタミン含有細胞は他の細胞とともに脱落壊死に陥り, ヒスタミン蛍光はみられなかったが, 潰瘍周辺の粘膜にはヒスタミン含有細胞がみられた. しかし潰瘍周囲部のヒスタミン含有細胞の分布および蛍光の強さは潰瘍のない粘膜部位とほぼ同様で, 差が認められなかった.

#### C) ファモチジン投与ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色

对照群と同様に粘膜表層にヒスタミン含有細胞を認めた(図14). ヒスタミン含有細胞の数およびヒスタミ

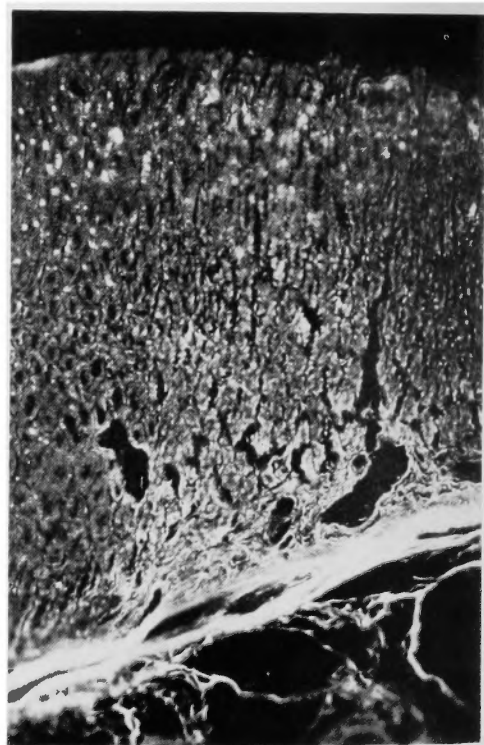


図13. 水浸拘束ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色 (×100)  
水浸前にくらべ粘膜表面近傍の黄色蛍光を発するヒスタミン含有細胞の数が増加している.



図14. ファチモジン投与ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色 (×100)  
ヒスタミン含有細胞の数およびヒスタミン蛍光の強さは対照群とほぼ同様である。

ン蛍光の強さは対照群とほぼ同様であった。

D) 3時間水浸拘束ファモチジン投与ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色

対照群と同様に、水浸拘束負荷のないファモチジン投与群に比べて水浸拘束負荷後のファモチジン投与群では、粘膜表層部の蛍光を発するヒスタミン含有細胞の数が増加していた (図15)。

E) 迷切後2週目ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色

粘膜表層部の蛍光を発するヒスタミン含有細胞の数は減少していた。

F) 迷切後2週目に3時間水浸拘束したラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色

水浸拘束後も粘膜表層部の蛍光を発するヒスタミン含有細胞の数は減少したままであり、水浸拘束ストレスによる変動はみられなかった (図16)。

## 考 察

中枢神経系の外傷、手術、外科的ストレス、熱傷および重症の急性あるいは慢性疾患 (敗血症、呼吸不全) のような状態においてストレス潰瘍が発生することが経験されている。ストレス潰瘍は臨床でよりありふれた疾患である慢性胃潰瘍とは形態的にも、また臨床経過においても異なっている<sup>34,39)</sup>。すなわち肉眼像では慢性胃潰瘍は単独の円形潰瘍であることが多いが、ストレス潰瘍は多発性の不整形の浅い潰瘍であることが多い。慢性胃潰瘍は慢性的経過をたどって瘢痕を残して治癒するが、ストレス潰瘍はより速い経過をたどって瘢痕を残さずに治癒する。しかし全身状態が重篤な患者に生じたストレス潰瘍では、大量の消化管出血のため、外科手術を行っても救命できない例がしばしば経験される。

並木<sup>39)</sup>はストレス潰瘍を“種々のストレスナーにより引き起こされたストレス状態において胃、十二指腸をはじめとする消化管に発生した潰瘍性変化”と定義している。

ストレス潰瘍の成因についてはさまざまな実験研究がなされているが、現時点では成因についての明確な結論は出ていない。

胃の粘膜面と漿膜面の電位差を測定すると両者の間には電位差があり、胃の粘膜面が負の電位を示す。この電位差を transmucosal potential difference という。この電位差は胃粘膜上皮の H, Cl, Na イオンの能動輸送により生じるといわれている<sup>2,5,15,20)</sup>。安静時の胃では PD は Na イオンの管腔側から基底側への能動輸送により生じ、胃液分泌時の胃では、主として Cl イオンの管腔側への能動輸送によって生じる。

PD は胃酸分泌時には低下する<sup>38,48)</sup>。また、胃粘膜がアスピリン、エタノール、胆汁酸などの Barrier breaker により障害を受けると PD は低下する<sup>7,38)</sup>。このため PD は胃粘膜関門の指標とされている。

実験1では PD の測定の再現性および Nembutal 麻酔の影響を検討したが、頻回の測定にもかかわらず PD 値はほぼ一定の値を示し、麻酔の影響もみられなかった。

実験2では各術式による急性期の PD の変化を検討した。幹迷切+幽門形成術後には PD に有意の変化は生じなかった。一方、左胃動静脈結紮術または胃主要四血管結紮術により PD は低下した。特に胃主要四血管結紮施行直後には PD は急速に低下した。この実験

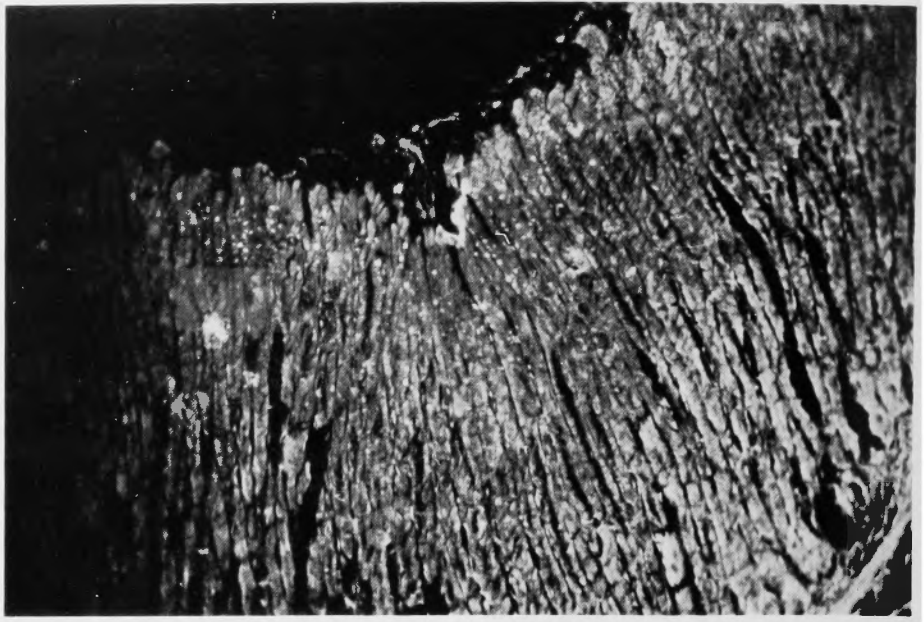


図15. 水浸拘束ファモチジン投与ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色 (×100)  
水浸拘束負荷のないファモチジン投与群に比べて粘膜表層部の蛍光を発するヒスタミン含有細胞の数が増加している。

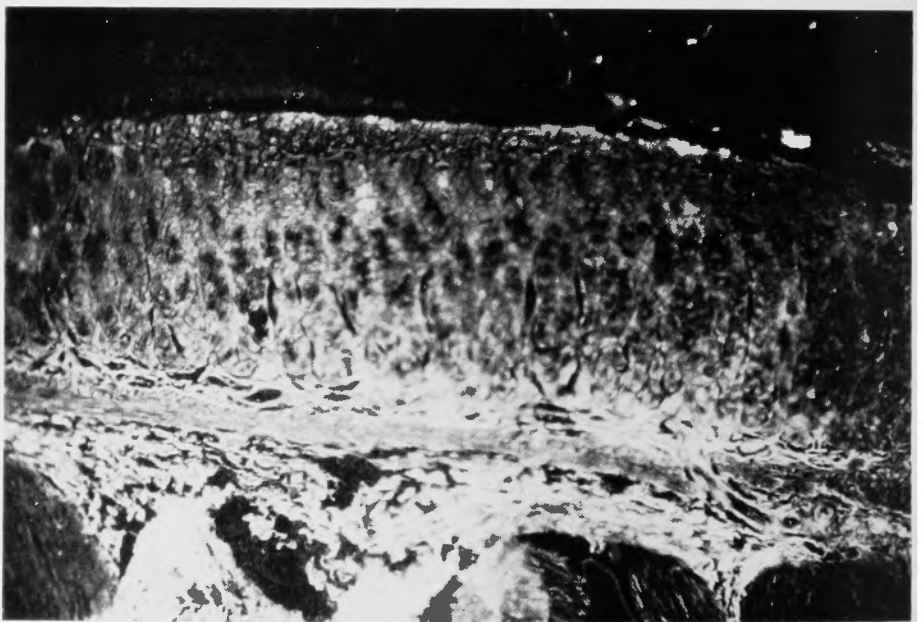


図16. 水浸拘束迷切2週目ラット群の胃底腺領域のヒスタミン染色 (×100)  
水浸拘束後も粘膜表層部の蛍光を発するヒスタミン含有細胞の数は減少したままであり、水浸拘束ストレスによる変動はみられない。

結果より PD は胃粘膜血流量と強い相関を示すと思われる。PD が粘膜上皮の無機イオンの能動輸送機構により生じているとすれば、この無機イオンの能動輸送機構は胃粘膜血流により強い影響を受けていると考えられる。急激な胃粘膜血流量の低下に対し、粘膜上皮の無機イオン能動輸送機構は短時間に反応し、能動輸送機能が低下すると思われる。

実験 3 および 5 では、各群とも水浸拘束後には経時的に PD は低下し、また胃液の pH は経時的に上昇した。宮川ら<sup>27)</sup>はラットにおいては水浸拘束後に経時的に PD は低下し、胃内 pH も経時的に低下したと報告している。著者の実験結果を宮川ら<sup>27)</sup>の報告と比べてみると PD はほぼ同様な結果を示したが、pH は相反する傾向を示した。

水浸拘束ストレスにより胃粘膜血流量は低下する<sup>13,23,46)</sup>。水浸拘束ストレスによる PD の低下は、ストレスによる胃粘膜上皮の障害に起因するものかもしれないし、あるいは単に水浸拘束によって胃粘膜血流の低下をきたし、胃粘膜血流に密接な関連性を示す PD がその値に反映しているにすぎないのかもしれない。

Kitagawa ら<sup>22)</sup>は水浸拘束時、ラットの胃液量、胃酸分泌量とも増加したと報告している。一方、教室の下井<sup>47)</sup>は胃瘻を作成したラットにストレスを負荷すると胃酸分泌量は水浸拘束群では 4 時間まで漸減し、のちには漸増したと報告している。水浸拘束後の胃酸分泌についての報告は多いが、結果は報告者によりやや異なっている<sup>27,32,53)</sup>。しかし水浸拘束後 2, 3 時間までは高酸を示すという報告が多い<sup>32,53)</sup>。今回の著者の実験でも水浸拘束後 3 時間までは胃液の pH は低値を示し、水浸拘束 6 時間以降には pH は上昇した。水浸拘束による胃酸分泌の増加はストレスによる迷走神経の緊張によるとする報告が多い<sup>6,28,32,52)</sup>。今回の実験でみられた水浸拘束初期における胃液の高酸もこの迷走神経の緊張により出現したと思われる。しかし今回の実験では水浸拘束が長時間に及ぶと胃液の pH が上昇したが、その原因として、水浸拘束による迷走神経の緊張は長時間に持続せず、また水浸拘束のため摂水できず脱水状態となったために胃酸分泌が低下した、あるいは水浸拘束による胃粘膜血流量の低下のため胃酸分泌能が低下したなどが考えられるが、詳細はさらに検討する必要がある。以上の結果より、水浸拘束によるストレス潰瘍は水浸拘束初期の攻撃因子の増強および水浸拘束後の経時的胃粘膜関門の障害により発生すると考えられる。

実験 3 および 5 で、迷切術、左胃動静脈結紮術およびファモチジンの投与によりそれぞれストレス潰瘍の発生は抑制された。それぞれの潰瘍発生予防機序について実験結果をふまえて検討する。

#### 1) 迷切術のストレス潰瘍発生予防機序について

急性期迷切前後で PD は変化しなかったが、迷切後 2 週目 PD は急性期迷切群に比べて有意に低下した。急性期迷切群は水浸拘束後には対照群とほぼ同様な PD の低下を示したが、術後 2 週間経過した迷切群は水浸拘束後 PD 値が対照群に比べて有意に低値を示した。以上の結果より胃粘膜関門は迷切術により急性期には変化を受けないが、慢性期の迷切群では、胃粘膜関門が機能障害を受けていると思われる。

迷切直後、胃粘膜血流量は低下する<sup>40,42,43)</sup>。慢性期の迷切群では対照群にくらべ胃粘膜血流量は低下するという報告<sup>25,36)</sup>と有意差はないとする報告<sup>3,24)</sup>があり、一定した結論が得られていない。慢性期の迷切群における PD の低下は迷切による胃粘膜血流の変化を介しての影響かもしれないし、あるいは胃粘膜血流の変化を介さずに迷切が直接、胃粘膜上皮のイオン能動輸送機能を低下せしめていることにより生じているかもしれない。詳細は不明である。

迷切後、粘膜防御因子の一つである胃粘膜ムコ物質が低下することはよく知られている<sup>14,16)</sup>。教室の根木<sup>35)</sup>はイヌを用い、幹迷切および遠近迷切後 2 週目で胃体部小弯側の粘膜ヘキソサミン含量が減少していることを認めている。教室の別府<sup>1)</sup>もイヌの胃で遠近迷切後 4 週目に胃体部、胃幽門洞部ともにヘキソサミン含量が減少し、特に左胃動脈系血管を合併切断した遠近迷切群でより著しい減少を示したと報告している。

以上のことより迷切後慢性期には胃粘膜防御因子は減退すると思われる。

迷切により胃酸分泌は著明に抑制される。その胃酸分泌抑制効果は迷切直後より出現する<sup>10)</sup>。今回の実験でも迷切群における胃液の pH は、いずれの時期においても対照群に比べて有意に高値を示した。

以上の結果より迷切術により防御因子が障害されるが、攻撃因子がより一層抑制されるためにストレス潰瘍の発生が予防されたと思われる。

#### 2) 左胃動静脈結紮術のストレス潰瘍発生予防機序について

今回の実験で、左胃動静脈結紮術によりストレス潰瘍の発生は抑制された。特に急性期においてその予防効果は著明であり、術後 2 週経過すると予防効果はや

や低下した。左胃動静脈結紮術によりPDは徐々に減少し、術後90分で約9mv減少した。術後2週の左胃動静脈結紮群のPDは対照群にくらべて有意に低値を示した。水浸拘束後、急性期左胃動静脈結紮群のPDは対照群にくらべて有意に低値を示したが、術後2週では対照群より低値であったが、有意差は認められなかった。

先に述べたようにPDと胃粘膜血流量は密接な関連を示す。そのため左胃動静脈結紮術によるPDの低下は主として胃粘膜血流量の低下をPD値が反映していることが原因と思われる。左胃動静脈結紮術によりPDが低下したということは、同術式により、胃粘膜上皮の無機イオンの能動輸送機構の機能が障害されたと推測される。いいかえれば左胃動静脈結紮術により胃粘膜関門は障害されられると思われる。

毛利ら<sup>29)</sup>は左胃動脈結紮ラット群の胃酸分泌量は、2日目Shay手術の場合も、7日目Shay手術の場合も、対照群に比して有意に低下したと報告している。著者の実験でも急性期左胃動静脈結紮群の胃液pHは水浸拘束前後ともに対照群より高値を示した。術後2週を経過した左胃動静脈結紮群の胃液のpHも水浸拘束前後ともに対照群より高値を示したが、急性期の実験成績に比べると、対照群とのpHの差が減少した。以上の結果より左胃動静脈結紮術により胃粘膜血流量が低下し防御因子が減弱するが、同時に胃粘膜血流低下のため胃酸分泌も抑制され、攻撃因子が減退するために、ストレス潰瘍が予防されると考えられる。しかしこの予防効果も一時的なものであり、術後2週経過すると胃粘膜血行とともに胃酸分泌能もある程度回復するために、同術式によるストレス潰瘍の予防効果が低下すると推測される。

毛利ら<sup>29)</sup>は左胃動脈結紮術施行後2日目のラットに水浸拘束ストレスを加えると対照群に比べて有意に胃潰瘍発現率が上昇し、従来の水浸拘束ラットでは見ることのできなかった巨大な円形の潰瘍が出現したと報告している。この報告は今回の著者の実験結果とは相反している。この結果の差異は、術式の違い、水浸拘束を負荷する術後日数の違い、水浸拘束条件の違いなどの実験条件の差により生じていると思われるが、さらに検討が必要である。

Richardsonら<sup>45)</sup>は重篤な出血性胃炎に対して胃の四大血管を結紮分離するGastric devascularizationを行い、同術式により著明な止血効果を認め、同術式は胃の壊死などの合併症をおこさず、安全な術式であっ

たと報告している。

Gastric devascularizationは常に胃粘膜血流低下により、胃粘膜脱落、大量出血、壊死、穿孔などを起こす可能性を秘めているが<sup>41,2)</sup>、その反面、著明な減酸効果が認められるので、ストレス潰瘍に対する予防、治療術式として今後さらに検討を加えることが望まれる。

3) ファモチジン投与のストレス潰瘍予防機序について

ファモチジンは最近開発されたH<sub>2</sub>受容体拮抗剤であり、そのヒトでの酸分泌抑制作用はシメチジンの10～20倍であると報告されている<sup>26)</sup>。H<sub>2</sub>受容体拮抗剤がPDを上昇させるとする報告は多い<sup>31,38)</sup>。Iveyら<sup>19)</sup>はシメチジンのPDに与える影響を、健常なボランティアを対照として検討し、PDの著明な上昇を認め、その結果、シメチジンは酸分泌の抑制に加えてgastric mucosal barrierに対する防御作用を示すと結論している。

今回の実験では、ラットにH<sub>2</sub>受容体拮抗剤であるファモチジン5mg/kgを静注したが、PDに有意な変化を認めなかった。しかし、ファモチジン1.5mg/kgの腹腔内投与により水浸拘束後のPD低下が抑制された。ファモチジン投与による水浸拘束後のPD低下の抑制は、ファモチジンが水浸拘束ストレスによる胃粘膜関門の障害を抑制する作用をもつことを示している。同じくH<sub>2</sub>受容体拮抗剤であるシメチジンは水浸拘束<sup>56)</sup>あるいは熱傷<sup>54)</sup>などのストレス侵襲下の胃粘膜血流量の低下を抑制する。同様な作用をファモチジンがもつことも考えられるが、あるいはまたファモチジンによる水浸拘束後のPD低下の抑制は、そのストレス侵襲下の胃粘膜血流保持作用をPDがその値に反映しているのかもしれない。

ファモチジン投与により胃酸分泌は著明に抑制される<sup>50)</sup>。今回の実験でもファモチジン群における水浸拘束後の胃液のpHは対照群より高値であった。

以上の成績よりファモチジンには攻撃因子の減弱作用およびストレス侵襲による防御因子の障害を抑制する作用があり、ストレス潰瘍発生を予防すると考えられる。

4) ストレス潰瘍発生予防法としての迷切術およびファモチジン投与による胃壁内ヒスタミン含有細胞の変動について

ヒスタミンは生体組織内に広く分布している。ヒスタミンには微小血管拡張作用、毛細血管透過性亢進作用、消化管、子宮、気管支などの平滑筋収縮作用、胃

酸分泌作用などの薬理作用がある。胃壁にも多量のヒスタミンが存在しており、胃酸分泌機序におけるこのヒスタミンの役割については、1920年 Popielski<sup>44)</sup> が胃酸分泌に対するヒスタミンの強力な刺激作用を発見して以来、多くの研究がなされてきた。近年強力な胃酸分泌抑制剤である  $H_2$  受容体拮抗剤が開発され、臨床で使用されるようになり、ますますヒスタミンの胃酸分泌における生理的役割に関心がもたれている。しかし現時点ではその役割が完全に解明されたとはいえない。

ラット胃粘膜のヒスタミンは主として enterochromaffin-like cell に貯蔵されているといわれている<sup>9,21,30,51)</sup>。一方、イヌ<sup>49)</sup> やヒト<sup>11)</sup> の胃粘膜ではラットとは異なり、ヒスタミンの大部分は肥満細胞に貯蔵されている。ガストリン投与<sup>57)</sup>あるいは迷走神経の電気刺激<sup>21)</sup>によりラットの胃壁ヒスタミン含量は低下する。またガストリンを投与するか、迷走神経に電気刺激を加えると、enterochromaffin-like cell よりヒスタミンが遊離することが蛍光組織化学的方法によって確かめられている<sup>21)</sup>。

今回著者の実験では Håkanson ら<sup>9)</sup> のいう enterochromaffin-like cell は染色されず、ラット胃底腺粘膜表層部のヒスタミン含有細胞 (mast cell といわれている) のみが染色された。

ストレス潰瘍発生においても胃粘膜内ヒスタミンは重要な役割を果たすと考えられている。Guth ら<sup>9)</sup> はラットの拘束実験で胃粘膜 mast cell の減少を認め、遊離したヒスタミン、セロトニンなどの血管作動性アミンによる粘膜血流障害で潰瘍が発生すると報告している。Owens ら<sup>41)</sup> は、amine releaser による実験潰瘍で潰瘍の発生はアミンの血管作用によるとしている。

ストレス潰瘍発生機序としてストレス刺激により迷走神経刺激状態となり、活性アミン含有細胞よりヒスタミン、セロトニンなどが放出され、粘膜および粘膜下組織のうっ血浮腫を起して胃局所の循環障害を起し、粘膜防御機構を崩壊せしめて潰瘍が進展すると一般にいわれている<sup>17)</sup>。

今回の著者の染色では水浸拘束ストレスにより、対照群、ファモチジン投与群ともに水浸前に比べて粘膜表層部のヒスタミン蛍光を発する mast cell の数が増加していた。

水浸拘束負荷後の胃壁のヒスタミン含量については増加するという報告<sup>17,37)</sup>と減少するという報告<sup>18,32,55)</sup>があり、一定の結論を得ていない。今回の著者のヒス

タミン染色の成績では水浸拘束後ヒスタミン蛍光は増強した。この原因としては mast cell のヒスタミン合成の亢進、あるいは mast cell からのヒスタミン放出の低下などが考えられるが、さらに検討する必要がある。とにかく、このヒスタミン含有 mast cell の水浸拘束による染色性の変化は同細胞がストレス潰瘍発生になんらかの役割を果たしていることを示唆している。

$H_2$  受容体拮抗剤と胃粘膜内ヒスタミン動態についての報告は少ない。裏川ら<sup>55)</sup>は水浸拘束ラットを用い、シメチジン投与群では無処置群よりも水浸拘束後の胃粘膜ヒスタミン減少率は軽度であったと報告している。

今回の著者の実験ではファモチジン投与群は水浸拘束前後とも対照群とほぼ同様のヒスタミン染色性を示した。

ファモチジンには、少なくとも gastrin のような急速なヒスタミン遊離作用はないと思われる。また急速なヒスタミン合成促進、ヒスタミン貯留作用などもないと思われる。

迷切と胃壁のヒスタミン動態についても、迷切により胃壁ヒスタミン量が増加する<sup>18)</sup>、不変である<sup>17)</sup>、低下する<sup>32,55)</sup>という相異なった報告がなされ、一定の結論が得られていない。しかしストレス負荷による胃壁のヒスタミン量の変動が少ないという点では報告は一致している。

今回の著者のヒスタミン染色では迷切群におけるヒスタミン蛍光は対照群にくらべて減少しており、また水浸拘束による変動は認められなかった。迷切による mast cell のヒスタミン蛍光の減少の原因としては、mast cell のヒスタミン合成能の低下、ヒスタミン放出の亢進、ヒスタミン貯蔵能の低下、あるいは迷切による高ガストリン血症の影響などが考えられるが、さらに検討する必要がある。

今回の実験において、迷切群では水浸拘束によるヒスタミン蛍光の変動が認められなかった。これはストレス伝達経路の一つであるストレス→自律神経中枢(視床下部)→迷走神経→ヒスタミン→壁細胞のルートが迷切により中断されているためと考えられる<sup>17)</sup>。

以上の結果より、迷走神経が mast cell のヒスタミン量の増減の調節に関与していることが推測される。

また、ストレス潰瘍の発生において胃粘膜内ヒスタミン含有細胞および迷走神経が重要な役割を演じていることが推測される。

## ま と め

ラットの水浸拘束ストレスモデルを用い、迷切術およびファモチジンのストレス潰瘍に対する予防効果を検討した。またそれぞれのストレス潰瘍に対する予防機序について PD の測定および胃壁ヒスタミンの蛍光組織化学的染色を行って検討した。

1) 胃主要四血管結紮術後急速に PD は低下した。PD と胃粘膜血流量との間の密接な関連性が推測された。

2) 迷切術および左胃動静脈結紮術およびファモチジン投与によりストレス潰瘍の発生は抑制された。

3) 迷切群および左胃動静脈結紮群では水浸拘束後対照群より胃液の pH は高値を示し、PD は低値を示した。以上の結果より迷切術および左胃動静脈結紮術により防御因子は障害されるが、攻撃因子はより一層減弱するためにストレス潰瘍の発生が抑制されると考えられる。

4) ファモチジン投与群では水浸拘束後、対照群に比べて胃液の pH は高値を示し、PD も高値を示した。以上の結果より、ファモチジンには攻撃因子の減弱作用およびストレス侵襲による防御因子の障害を抑制する作用があるため、ストレスの潰瘍発生を予防すると思われる。

5) ラット胃底腺領域において、水浸拘束後胃粘膜表層部のヒスタミン蛍光を発する mast cell の数が増加した。ファモチジン投与による mast cell のヒスタミン蛍光の変動はみられなかった。迷切群ではヒスタミン蛍光を発する mast cell の数は対照群に比べて減少しており、また水浸拘束による変動は認められなかった。以上の結果によりストレス潰瘍発生機序にヒスタミン含有細胞および迷走神経が関与していることが推測された。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った石上浩一教授に深甚なる謝意を表するとともに、今回の実験に御協力いただいた第2外科教室諸先生に深謝致します。

なお、本論文の要旨は、第15回迷切研究会(東京、昭和61年3月)において発表した。

## 参 考 文 献

- 1) 別府 猛: 選択的胃迷走神経切離術に関する基礎的検討—小彎側血管系および交感神経の温存術式と非温存術式の効果の比較・検討—。山口医学 31: 637-652, 1982.
- 2) Davenport HW, Warner HA, Code CF: Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium. Gastroenterol 47: 142-152, 1964.
- 3) Delaney JP: Chronic alterations in gastrointestinal blood flow induced by vagotomy. Surgery 62: 155-158, 1967.
- 4) Ehinger B, Håkanson R, Owman C, et al: Histochemical demonstration of histamine in paraffin sections by a fluorescence method. Biochem Pharmacol 17: 1997-1998, 1968.
- 5) Forte JG, Adams PH, Davies RE: Source of the gastric mucosal potential difference. Nature 197: 874-876, 1963.
- 6) 藤原元始, 森 襄: 実験的 stress 胃潰瘍と Amine. 最新医学 25: 2058-2067, 1970.
- 7) Geall MG, Phillips SF, Summerskill WHJ: Profile of gastric potential difference in man. Effects of aspirin, alcohol, bile, and endogenous acid. Gastroenterol 58: 437-443, 1970.
- 8) Guth PH, Hall P: Microcirculatory and mast cell changes in restraint-induced gastric ulcer. Gastroenterol 50: 562-570, 1966.
- 9) Håkanson R: New aspects of the formation and function of histamine, 5-hydroxytryptamine and dopamine in gastric mucosa. Acta Physiol Scand Suppl 340: 1-134, 1970.
- 10) Håkanson R, Liedberg G: Mechanism of activation of rat stomach histidine decarboxylase after vagal denervation. Eur J Pharmacol 16: 78-89, 1971.
- 11) Håkanson R, Lilja B, Owman C: Cellular localization of histamine and monoamines in the gastric mucosa of man. Histochemie 18: 74-86, 1969.
- 12) Halvorsen JF, Heimann P, Solhaug JH, et al: Localized avascular necrosis of lesser curve of stomach complicating highly selective vagotomy. Br Med J 14: 590-591, 1975.
- 13) 八田 敏: ストレス潰瘍発生時の自律神経に関する実験的研究—胃壁血流量および胃運動量の測定より—。日外会誌 82: 1212-1223, 1981.
- 14) 林 四郎, 苅部徳郎: 胃・十二指腸潰瘍と粘膜防御機構。外科 Mook No. 1. 胃・十二指腸潰瘍。東京, 金原出版, 1978, p. 32-43.
- 15) Hogben CAM: Active transport of chloride by isolated frog gastric epithelium. Origin of the gastric mucosal potential. Am J Physiol 180: 641-649, 1955.
- 16) 飯村正彦: 急性胃・十二指腸潰瘍発生と胃粘膜, 胃液糖蛋白とムコ多糖の関係についての実験的研究。神大医紀 38: 321-330, 1978.
- 17) 池田義雄: 胃ストレス潰瘍発生に対する組織中アミンの役割について—一視床下部-迷走神経系および下垂体-副腎皮質系の影響—。日消外会誌 13: 269-280, 1980.
- 18) Ito N, Kodama M, Ogawa Y, et al: The influence

- of the autonomic nervous system on the onset of stress ulcers—mainly on the changes of biogenic amine contents in brain and stomach in cold restrained rats—. *Hiroshima J Med Sci* **32**: 329-339, 1983.
- 19) Ivey KJ, Baskin W, Jeffrey G: Effect of cimetidine on gastric potential difference in man. *Lancet* **29**: 1072-1073, 1975.
- 20) Jacobson ED: 胃液分泌. 消化管の生理学 (Johnson LR 編), 東京, 中外医学社, 1979, p. 57-71.
- 21) Kim SE: Vagal influence on gastrointestinal histamine in the rat. *Arch Jpn Chir* **50**: 14-28, 1981.
- 22) Kitagawa H, Fujiwara M, Osumi Y: Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterol* **77**: 298-302, 1979.
- 23) 今野喜郎, 佐々木巖, 成井英夫, 他: 閉塞性黄疸時における急性潰瘍についての実験的研究—特に胃粘膜血流からみて—. *日外会誌* **86**: 298-303, 1985.
- 24) Levine BA, Gaskill III HV, Sirinek KR: Lack of sustained vagal control of gastric mucosal blood flow. *Surgery* **90**: 631-636, 1981.
- 25) Mackie DB, Turner MD: Vagotomy and submucosal blood flow. *Arch Surg* **102**: 626-629, 1971.
- 26) Miwa M, Tani N, Miwa T: Inhibition of gastric secretion by a new H<sub>2</sub>-antagonist, YM-11170 in healthy subjects. *Int J Clin Pharm* **22**: 214-217, 1984.
- 27) 宮川英喜, 亀山仁一, 佐々木巖, 他: 急性潰瘍に対する実験的研究—閉塞性黄疸と迷切の影響を含めて—. *日外会誌* **84**: 113-118, 1983.
- 28) 水島和雄, 並木正義, 岡村毅与志, 他: ストレス潰瘍の実験的研究. ストレス潰瘍 (並木正義 編集), 東京, 新興医学出版社, 1978, p. 35-49.
- 29) 毛利喜久男, 無量林堯, 池田正尚: 胃十二指腸潰瘍と自律神経. *自律神経* **16**: 193-199, 1979.
- 30) 毛利喜久男, 恒川謙吾, 無量林堯, 他: Vagotomy と Stress Ulcer. *自律神経* **9**: 237-250, 1972.
- 31) Müller P, Fischer N, Kather H, et al: Ranitidin und transmurale Potentialdifferenz. *Dtsch Med Wschr* **106**: 1577-1579, 1981.
- 32) 長瀬真一: ストレス潰瘍の発生機序に関する実験的研究—脳および胃粘膜アミンの動きを中心として—. *日外会誌* **80**: 902-915, 1979.
- 33) 並木正義: ストレス潰瘍の概念と問題点. ストレス潰瘍 (並木正義 編集), 新興医学出版社, 東京, 1978, p. 1-8.
- 34) 並木正義: ストレス潰瘍の診断と治療. *綜合臨牀* **26**: 2847-2851, 1977.
- 35) Neki I: Studies on pathogenesis of postvagotomy ulcer of the stomach. *Arch Jpn Chir* **46**: 226-243, 1977.
- 36) Nylander G, Olerud S: The vascular pattern of the gastric mucosa of the rat following vagotomy. *Surg Gynecol Obstet* **112**: 475-480, 1961.
- 37) 大江慶治, 三好秋馬: ストレス潰瘍における胃粘膜アミンの経時的変動について. *自律神経* **16**: 180-186, 1979.
- 38) 大沢 勉: 内視鏡下測定による諸種条件下の胃粘膜 potential difference (PD) 変化とその臨床的意義. *日医大誌* **47**: 515-526, 1980.
- 39) 岡崎幸紀, 大下芳人, 渡辺精四郎, 他: 急性胃病変と慢性胃潰瘍の臨床—とくに急性胃潰瘍と慢性胃潰瘍の関連性について—. *胃と腸* **14**: 1463-1471, 1979.
- 40) Olsen WR, Foley WJ, Simon MA: Vagotomy, gastric blood flow, and hemorrhage from gastritis. *Am J Surg* **119**: 183-190, 1970.
- 41) Owens FJ, Masson GMC: Effects of amine liberators on gastric secretions in the rat. *J Lab Clin Med* **52**: 932-933, 1958.
- 42) Peter ET, Nicoloff DM, Leonard AS, et al: Effect of vagal and sympathetic stimulation and ablation on gastric blood flow. *J Am Med Assoc* **183**: 1003-1005, 1963.
- 43) Bell PRF, Battersby C: Effect of vagotomy on gastric mucosal blood flow. *Gastroenterol* **54**: 1032-1037, 1968.
- 44) Popielski L:  $\beta$ -Imidazolyäthylamin und die Organextrakte. Erster Teil:  $\beta$ -Imidazolyäthylamin als mächtiger Erreger der Magendrösen. *Pflügers Arch Ges Physiol* **178**: 214-236, 1920.
- 45) Richardson JD, Bradleyaust J: Gastric devascularization: A useful salvage procedure for massive hemorrhagic gastritis. *Ann Surg* **185**: 649-655, 1977.
- 46) 坂口友次郎, 中村紀夫, 原 伸一, 他: 水浸拘束ストレス潰瘍における胃粘液動態と胃粘膜血流について. *最新医学* **35**: 1730-1732, 1980.
- 47) Shimoi T: Studies on the pathogenesis of stress ulcers. *Arch Jpn Chir* **50**: 253-271, 1981.
- 48) Silen W: New concepts of the gastric mucosal barrier. *Am J Surg* **133**: 8-12, 1977.
- 49) Soll AH, Lewin K, Beaven MA: Isolation of histamine-containing cells from canine fundic mucosa. *Gastroenterol* **77**: 1283-1290, 1979.
- 50) Takeda M, Takagi T, Yashima Y, et al: Effect of a new potent H<sub>2</sub>-blocker, 3-[[[2-[(Diaminomethylene) amino]-4-thiazolyl] methyl] thio]-N<sup>2</sup>-sulfamoyl propionamide (YM-11170), on gastric secretion, ulcer formation and weight of male accessory sex organs in rats. *Arzneim Forsch* **32**: 734-737, 1982.
- 51) Thunberg R: Localization of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat. *Ex Cell Res* **47**: 108-115, 1967.
- 52) 戸部隆吉, 山口孝之: ストレス潰瘍の発生に及ぼ



- す迷走神経の役割. 実験潰瘍, 東京, 日本メディカルセンター, 1976, p. 231-240.
- 53) 津村秀憲: 水浸拘束ストレスラット胃の生理学的ならびに電顕学的研究. 日消外会誌 **16**: 1313-1323, 1983.
- 54) 上田光久: 熱傷ストレス下における胃微小循環動態についての実験的研究. 日外会誌 **83**: 746-759, 1982.
- 55) 裏川公章, 堀 公行, 松永雄一, 他: 急性胃潰瘍の発生機序とその予防に対するシメチジンと迷切の効果についての実験的研究. 日消誌 **78**: 1370-1379, 1981.
- 56) 裏川公章, 松永雄一, 内藤伸三, 他: 術後のストレス潰瘍治療の再検討 とくにシメチジンの予防と治療について. 日消外会誌 **16**: 1477-1485, 1983.
- 57) 山内 孝: 胃酸分泌機構に関する研究, とくにラット胃粘膜 histamine および histidine decarboxylase の実験的研究. 日消誌 **81**: 2905-2913, 1984.